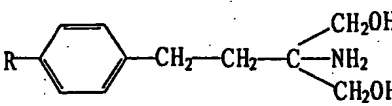


PCT

世界知识产权组织
国际局

按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

(51) 国际专利分类号⁶: C07C 215/28, 213/00, 215/34, 233/22, 233/31, 231/08, 231/14	A1	(11) 国际公布号: WO00/53569 (43) 国际公布日: 2000年9月14日(14.09.2000)
(21) 国际申请号: PCT/CN00/00046 (22) 国际申请日: 2000年3月10日(10.03.2000) (30) 优先权: 99102879.1 1999年3月11日(11.03.1999) CN (71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 杭州中美华东制药有限公司(HANGZHOU ZHONGMEI HUADONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市莫干山路祥符桥866号, Zhejiang 310011 (CN)。中国医学科学院药物研究所(INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街1号, Beijing 100050 (CN)。 (72) 发明人;及 (75) 发明人/申请人(仅对美国): 尹大力 (YIN, Dali) [CN/CN]; 王东辉 (WANG, Donghui) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街1号, Beijing 100050 (CN)。张咏华 (ZHANG, Yonghua) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市莫干山路祥符桥866号, Zhejiang 310011 (CN)。 (74) 代理人: 永新专利商标代理有限公司北京办事处(NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD., BEIJING OFFICE); 中国北京市金融大街27号投资广场A座10层, Beijing 100032 (CN)。		(81) 指定国: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) 本国际公布: 包括国际检索报告。
(54) Title: METHOD FOR PREPARING 2-[2-(4-ALKYLPHENYL)-ETHYL]-2-AMINO-PROPANEDIOL AND INTERMEDIATES USEFUL IN SUCH PREPARATION (54) 发明名称: 制备2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法以及其中制得的中间产物 (57) Abstract This invention relates to a method for preparing 2-[2-(4-alkylphenyl)-ethyl]-2-amino-propanediol compounds of general formula (I): wherein R is C1-10 alkyl, preferably n-octyl, which comprises the following steps: reacting alkylbenzene (II) with acetyl chloride in the presence of Lewis acid; preparing p-alkyl α-halophenylethyl ketone (IV) according to a conventional method in the presence of a small amount of Lewis acid; condensing the obtained compound (IV) with 2-acylamino-malonate to give 2-acylamino-2-[2-p-alkylphenyl-2-oxo-ethyl]-malonate (VI) in the presence of a base; reducing product (VI) to 2-acylamino-2-[2-p-alkylphenyl-2-hydroxy-ethyl]-propanediol (VII); then hydrolyzing and hydrogenating compound (VII) to form compound (I). This invention also relates to the intermediates involved in the above method. <div style="text-align: center;"> (I)</div>		

(57) 摘要

本发明提供制备以下通式 (I) 之 2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法:



式中: R 为 C1-10 的烷基, 优选为正辛基;

所述方法包括以下步骤: 烷基苯 (II) 与乙酰氯在 Lewis 酸存在下反应, 然后在少量 Lewis 酸存在下按常规方法形成对烷基 α -卤代苯乙酮 (IV); 产物 (IV) 与 2-酰胺基丙二酸酯在碱性条件下缩合形成 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-2-氧-乙基]丙二酸酯 (VI); 产物 (VI) 还原为 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-2-羟基-乙基]丙二醇 (VII); 产物 (VII) 再经水解、氢解形成化合物 (I)。本发明方法具有合成路线短、操作简便的特点, 而且总反应收率较高。本发明还提供在上述制备方法中制得的中间体。

以下内容仅供参考

在按照 PCT 所公布的国际申请小册子首页上所采用的 PCT 成员国国家代码如下:

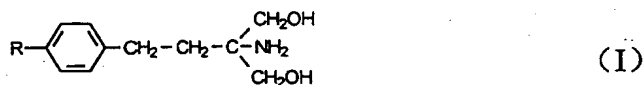
AE 阿拉伯联合酋长国	DE 德国	KG 吉尔吉斯斯坦	PL 波兰
AG 安提瓜和巴布亚	DK 丹麦	KP 朝鲜民主主义人民共和国	PT 葡萄牙
AL 阿尔巴尼亚	DM 多米尼加	KR 韩国	RO 罗马尼亚
AM 亚美尼亚	DZ 阿尔及利亚	KZ 哈萨克斯坦	RU 俄罗斯联邦
AT 奥地利	EE 爱沙尼亚	LC 圣卢西亚	SD 苏丹
AU 澳大利亚	ES 西班牙	LI 列支敦士登	SE 瑞典
AZ 阿塞拜疆	FI 芬兰	LK 斯里兰卡	SG 新加坡
BA 波斯尼亚-黑塞哥维那	FR 法国	LR 利比里亚	SI 斯洛文尼亚
BB 巴巴多斯	GA 加蓬	LS 莱索托	SK 斯洛伐克
BE 比利时	GB 英国	LT 立陶宛	SL 塞拉利昂
BF 布基纳法索	GD 格洛纳达	LU 卢森堡	SN 塞内加尔
BG 保加利亚	GE 格鲁吉亚	LV 拉托维亚	SZ 斯威士兰
BJ 贝宁	GH 加纳	MA 摩洛哥	TD 乍得
BR 巴西	GM 冈比亚	MC 摩纳哥	TG 多哥
BY 白俄罗斯	GN 几内亚	MD 摩尔多瓦共和国	TJ 塔吉克斯坦
BZ 伯利兹	GR 希腊	MG 马达加斯加	TM 土库曼斯坦
CA 加拿大	GW 几内亚比绍	MK 前南斯拉夫马其顿共和国	TR 土耳其
CF 中非共和国	HR 克罗地亚	ML 马里	TT 特立尼达和多巴哥
CG 刚果	HU 匈牙利	MN 蒙古	TZ 坦桑尼亚
CH 瑞士	ID 印度尼西亚	MR 毛里塔尼亚	UA 乌克兰
CI 科特迪瓦	IE 爱尔兰	MW 马拉维	UG 乌干达
CM 喀麦隆	IL 以色列	MX 墨西哥	US 美国
CN 中国	IN 印度	MZ 莫桑比克	UZ 乌兹别克斯坦
CR 哥斯达黎加	IS 冰岛	NE 尼日尔	VN 越南
CU 古巴	IT 意大利	NL 荷兰	YU 南斯拉夫
CY 塞浦路斯	JP 日本	NO 挪威	ZA 南非
CZ 捷克共和国	KE 肯尼亚	NZ 新西兰	ZW 津巴布韦

说明书

制备 2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法 以及其中制得的中间产物

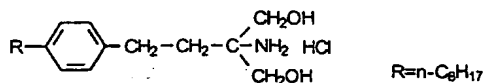
发明领域

本发明涉及 2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的制备方法，更具体而言是涉及以下结构式 (I) 化合物的制备方法，以及在该制备方法中制得的中间产物。



背景技术

以下结构式的化合物简称为 FTY-720，其化学名称为 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]-1,3-丙二醇盐酸盐。



该化合物最初在 PCT/JP93/01515 中公开，具有免疫抑制活性，有望成为新的免疫抑制剂用于临床（参见 PCT/JP93/01515）。

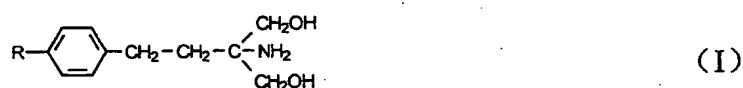
上述 PCT 申请中公开的方法是以保护的苯乙醇为起始原料，整个合成路线共经历 10 步反应。该方法的主要不足之处在于，由于苯乙醇乙酸酯化合物本身的不稳定性，苯乙醇乙酸酯与辛酰氯的 Friedle-Crafts 酰化反应收率低，并由此导致其总收率较低，不适合大量制备。

因此,本发明的目的是提供一种经改进的制备烷基苯基乙基氨基丙二醇的方法,该方法克服了现有技术的缺陷,具有反应成本低、收率高的优点。

本发明的再一个目的是提供在本发明方法中制得的中间产物。

发明公开

根据一个方面,本发明包括制备以下通式(I)之2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法:



式中: R 为 C1-10 的烷基;

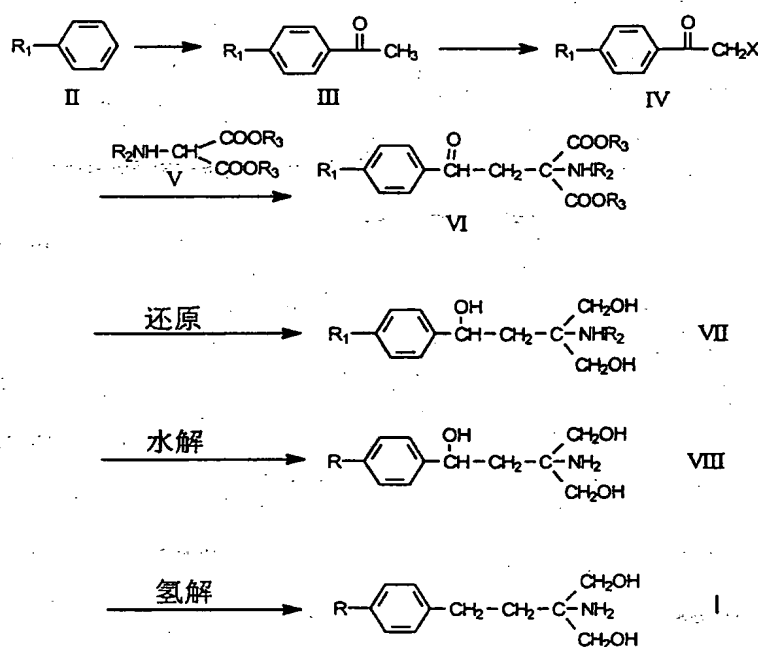
所述方法包括以下步骤:

- 1、烷基苯(II)与乙酰氯在 Lewis 酸存在下反应,生成对烷基苯乙酮(III);
- 2、产物(III)在少量 Lewis 酸存在下按常规方法形成对烷基 α -卤代苯乙酮(IV);
- 3、产物(IV)与 2-酰胺基丙二酸酯(V)在碱性条件下缩合形成 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-2-氧-乙基]丙二酸酯(VI);
- 4、产物(VI)还原为 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-2-羟基-乙基]丙二醇(VII);
- 5、产物(VII)经水解形成 2-氨基-2-[2-对烷基苯基-2-羟基-乙基]丙二醇(VIII); 然后
- 6、产物(VIII)经氢解形成化合物(I)。

根据另一个方面，本发明包括上述制备方法中制得的中间产物 (VI)、(VII) 和 (VIII)。

发明的详细描述

根据本发明的制备 2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法可简单表示如下：



本发明的制备方法是以前述烷基苯 II 为起始原料，其中的烷基 R_1 为 C1—10 的直链或支链烷基，优选为正辛基。II 与乙酰氯的 Friedel-Crafts 反应在 Lewis 酸、优选 $AlCl_3$ 催化下进行，生成产物 (III)。III 具有足够的纯度，不需精制即可用于以下的反应。

化合物 IV 可通过 III 的 α -卤化来制备，反应按本领域技术人员已知的常规方法进行，用少量 Lewis 酸、优选 $AlCl_3$ 作为反应的催化剂。

X 为 Br 或 Cl, 其中优选 Br。

IV 与 V 在碱性条件下缩合得到本发明的关键中间体 VI, 其中 R_1 如以上所述; R_2 是 C1-4 的酰基, 优选为乙酰基; 而 R_3 是 C1-4 的烷基, 优选为甲基和乙基。常用的碱如乙醇钠、甲醇钠、氢化钠和叔丁醇钾等, 其中优选乙醇钠和甲醇钠。反应物 IV 与 V 的摩尔比为 1: 1-1: 2, Na 与 IV 的比例为 1-1.5: 1。

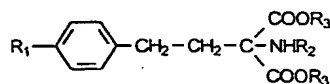
式 VI 化合物经复氢化合物还原制得本发明的另一个关键中间体 VII, 其中 R_1 和 R_2 如以上所述。所用的还原剂为铝或硼的复氢化物及其衍生物, 优选为 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 KBH_4 和 $LiBH_4$, 最优选为 $NaBH_4$ 。该步反应中所用的溶剂为使用复氢化合物时的常用溶剂, 例如水、甲醇或乙醇。该步骤的反应还需硼酸盐或磷酸盐的缓冲液参与, 这对本领域技术人员是显而易见的。

中间体 VII 水解得到本发明的再一个重要中间体 VIII, 其中 R 与上述 R_1 相同。该步骤中可用强碱如 NaOH、KOH、LiOH 或强酸如 HCl、 H_2SO_4 在水或醇 (例如甲醇、乙醇) 中进行。

VIII 在酸性条件下加氢氢解可直接得到目的化合物 I, 其中可使用本领域技术人员已知的催化量的氢解催化剂, 例如 Pd-C, 而氢压为 1-5 kg/cm^2 。

对本领域技术人员显而易见的是, 也可以将化合物 VII 先氢解然后水解 N-酰基, 由此制得目的化合物 I。

根据本发明的另一种实施方案, 产物 VI 也可如以上所述进行氢解, 形成 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-乙基]丙二酸酯, 其结构式如下,



式中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上所述，然后该酯再如以上所述进行还原和水解，最终制得化合物 I。

化合物 I 还可进一步与酸形成盐。所述酸可以是 HCl 、 H_2SO_4 、 $HClO_4$ 、 HBr 、 $HOAc$ 等。

与现有技术的方法相比，其总收率约为 5%（以成盐后的物质计），根据本发明的方法不仅具有合成路线短、操作简便的特点，而且各步反应收率较高，总收率可达到约 20—25%（以成盐后的物质计）。因此，本发明的方法是一种更经济、更快捷、更有效的制备 2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法。

以下将通过实施例进一步描述本发明，但这些实施例仅是用于说明本发明，而不是对本发明范围的限制。

实施例 1

4-辛基-苯乙酮的制备

将辛基苯（9.1 g, 48 mmol）和乙酰氯（4.7 g, 60 mmol）的混合物冰浴冷却，搅拌下在 1 小时内分次加入无水 $AlCl_3$ （8.9 g, 67 mmol）。继续搅拌 1 小时，倾入冰水中，乙酸乙酯提取。有机层分别用 1N HCl 洗，水洗至中性，无水硫酸钠干燥，浓缩得 9.2g 油状物。

1H NMR (300Mhz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, $J = 8.1Hz$, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1Hz$, 2H), 2.65 (t, $J = 7.2Hz$, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.87 (t, $J = 6.3Hz$, 3H)

实施例 2

4-辛基- α -溴代苯乙酮的制备

将 4-辛基-苯乙酮（4.2 g, 18 mmol）溶于 5 ml 乙醚中，冰浴冷却下

加入 AlCl_3 (50 mg) 搅拌下, 在 1 小时内滴加 Br_2 (2.9 g, 18 mmol), 继续搅拌 30 分钟, 减压浓缩, 所得固体分别用冰水洗, 冰冷的 95% 乙醇洗, 减压干燥得 4.8 g 4-辛基- α -溴代苯乙酮。

实施例 3

2-乙酰胺基-2-[2-(4-辛基苯基)-2-氧-乙基]-1,3-丙二酸二乙酯

将 Na (0.4 g, 17.2 mmol) 溶于 16 ml 乙醇中, 加入乙酰胺基丙二酸二乙酯 (4.7 g, 21.6 mmol), 冰浴冷却下, 40 分钟内滴加 4-辛基- α -溴代苯乙酮 (4.8 g, 15.4 mmol) 的无水乙醚溶液。0°C 搅拌 2 小时, 减压浓缩, 残余物以乙酸乙酯提取, 水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 得 6.2 g 油状物, 收率 95% (自辛基苯计)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.20 (m, 6H), 2.64 (t, J = 7.8Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 16H), 0.86 (t, J = 6.6Hz, 3H); EI-MS m/z 448 ($M+1$), 217

实施例 4 (还原)

2-乙酰胺基-2-[2-(4-辛基苯基)-2-羟基-乙基]-1,3-丙二醇

将 2-乙酰胺基-2-[2-(对-辛基苯基)-2-氧-乙基]-1,3-丙二酸二乙酯 (1.68 g, 3.8 mmol) 溶于 30 ml 95% 乙醇中, 加入 $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 水溶液 (6.84 g, 30 mmol), 然后加入 NaBH_4 的 NaOH 水溶液 (0.74 g NaBH_4 / 5 ml H_2O / 0.5 ml 10% NaOH), 室温下搅拌 6 小时后减压抽去乙醇, 乙酸乙酯提取, 有机层分别用 1N HCl, 饱和 NaHCO_3 , 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得白色固体 1.29 g, 乙酸乙酯重结晶得 940 mg,

收率 68%。

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.18 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8Hz, 2H), 4.67 (d, J = 9.6Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.00 (d, J = 15Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 15, 9.6Hz), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 10H), 0.81 (t, J = 6.9Hz, 3H)

实施例 5 (水解氢化)

2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]-1,3-丙二醇

将 2-乙酰胺基-2-[2-(4-辛基苯基)-2-羟基-乙基]-1,3-丙二醇 (1.6 g, 4.38 mmol) 溶于 15 ml 甲醇中, 加入 NaOH (0.18 g, 4.5 mmol), 加热回流 2 小时后, 将反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸 0.4 ml, 使反应液的 pH 值为 5-6。过滤后将反应液转移至氢化瓶中, 加 10% Pd-C (160 mg)、浓盐酸 0.4 ml, 在 20-40°C 的温度下, 于 3 kg/cm² 的氢气压力下震荡 20 小时。反应完全后, 过滤除去催化剂。添加氢氧化钠进行碱化, 然后减压浓缩, 残留物用乙酸乙酯提取, 干燥浓缩后得白色固体。乙酸乙酯重结晶, 得到白色片状晶体 0.94 g, 收率 70%。

^1H NMR (300MHz, DMSO, D₂O exchange) δ 7.07 (d, J = 9.3Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.3Hz, 2H), 3.27 (d, J = 10.5Hz, 2H), 3.22 (d, J = 10.5Hz, 2H), 2.55-2.40 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 10H), 0.80 (t, J = 6.9Hz, 3H): EI-MS m/z 308 (M+1), 276

实施例 6 (成盐)

2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]-1,3-丙二醇盐酸盐

将 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]-1,3-丙二醇 (0.9 g, 2.9 mmol) 加到 10 ml 乙醇中, 不全溶, 滴加浓盐酸饱和的乙醚直至 pH 到 4。减压

浓缩，粗品用乙醇重结晶，得到白色片状晶体 0.5 g，收率 50%。

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.08 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 10H), 0.83 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H).

实施例 7 (先进行氢解)

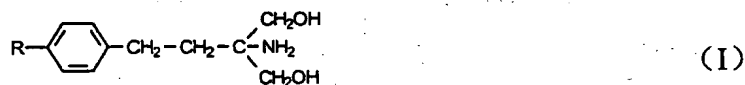
2-乙酰胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]-1, 3-丙二酸二乙酯

将实施例 3 中制得的 2-乙酰胺基-2-[2-(4-辛基苯基)-2-氧-乙基]-1, 3-丙二酸二乙酯 (1.76 g, 4.0 mmol) 溶于 30 ml 甲醇中，加入 100 mg 10% Pd-C、 HClO_4 (0.8 g, 5.5 mmol)。在 30°C 、 2 kg/cm^2 氢压下振摇 16 小时，反应液过滤，滤液以 NaHCO_3 中和，减压浓缩，乙酸乙酯提取，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 3: 1)，得 1.1 g，收率 63%。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.05 (2d, $J = 8.4\text{Hz}$, 4H), 4.20 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)

权 利 要 求

1、制备以下通式 (I) 之 2-[2-(4-烷基苯基)-乙基]-2-氨基-丙二醇的方法:



式中: R 为 C1-10 的烷基;

所述方法包括以下步骤:

- 1)、烷基苯 (II) 与乙酰氯在 Lewis 酸存在下反应, 生成对烷基苯乙酮 (III);
- 2)、产物 (III) 在少量 Lewis 酸存在下按常规方法形成对烷基 α -卤代苯乙酮 (IV);
- 3)、产物 (IV) 与 2-酰胺基丙二酸酯 (V) 在碱性条件下缩合形成 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-2-氧-乙基]丙二酸酯 (VI);
- 4)、产物 (VI) 还原为 2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-2-羟基-乙基]丙二醇 (VII);
- 5)、产物 (VII) 经水解形成 2-氨基-2-[2-对烷基苯基-2-羟基-乙基]丙二醇 (VIII); 然后
- 6)、产物 (VIII) 经氢解形成化合物 (I)。

2、根据权利要求 1 的方法, 其中, R 为正辛基。

3、根据权利要求 1 的方法, 其中, 步骤 4) 中所用还原剂为铝或硼

的复氢化物。

4、根据权利要求3的方法，其中，所述复氢化物为 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 KBH_4 和 LiBH_4 。

5、根据权利要求1-4之一的方法，其中，步骤4)中所用的溶剂为水、甲醇或乙醇，且还需硼酸盐或磷酸盐缓冲液参与。

6、根据权利要求1的方法，其中，步骤3)中所用的碱为乙醇钠、甲醇钠、氢化钠和叔丁醇钾。

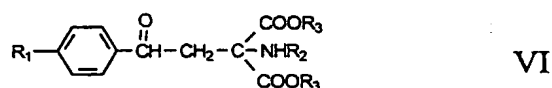
7、根据权利要求6的方法，其中，反应物IV与V的摩尔比为1:1-1:2，Na与IV的比例为1-1.5:1。

8、根据权利要求1的方法，其中，步骤6)中所用的氢压为1-5 kg/cm^2 。

9、根据权利要求1的方法，其中，产物(VII)也可先经氢解、再经水解，最后形成化合物(I)。

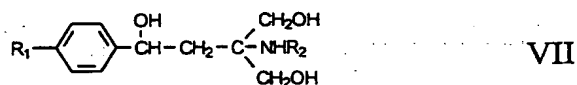
10、根据权利要求1的方法，其中，产物(VI)可先经氢解成2-酰胺基-2-[2-对烷基苯基-乙基]丙二酸酯，然后进行还原和水解。

11、式 VI 化合物:



其中 R_1 为 C1-10 的烷基; R_2 为 C1-4 的酰基; R_3 为 C1-4 的烷基。

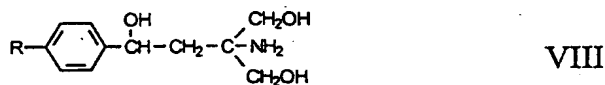
12、式 VII 化合物:



其中 R_1 是 C1-10 的烷基; R_2 是 C1-4 的酰基。

13、根据权利要求 11 或 12 的化合物, 其中, R_1 是正辛基, R_2 是乙酰基。

14、式 VIII 化合物:



其中 R 是 C1-10 的烷基。

15、根据权利要求 14 的化合物, 其中, R 是正辛基。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN00/00046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C215/28,C07C213/00,C07C215/34,C07C233/22,C07C233/31,C07C231/08,C07C231/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-147587, A 1998.6.2 the entire document	1 - 15
X	CN 1112786, A 1995.11.29 see page 30, line 3	11
X	CA: Chemical Substance Index, vol. 122, (1995) see page 67CS, column 3, line 48-49; page 68CS, column 2, line 102-103	12
X	EP 0627406, A1 1994.12.7 see example 228, 234	14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 5.Jun.2000 (05.06.00)	Date of mailing of the international search report 30 JUL 2000 (30.06.00)	
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Wang jing Telephone No. 86-10-62093897	

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN00/00046

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The international application includes four inventions, the first is a method for preparing compounds of formula (I) (claim 1 - 10), the second is compounds of formula (VI) (claim 11), the third is compounds of formula (VII) (claim 12), and the fourth is compounds of formula (VIII) (claim 14). So the international application does not comply with the requirement of unity of invention (Rule 13.1, 13.2 and 13.3).

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN00/00046

patent document cited in search report	publication date	patent family number(s)	publication date
JP-A 10-147587	98.6.2	non	
CN-A 1112786	95.11.29	EP-A1 0662948	95.7.19
		JP-T 8501805	96.2.27
		DE-E 69413789	98.11.12
		WO-A1 9503271	95.2.2
EP-A1 0627406	94.12.7	WO-A1 9408943	94.4.28
		US-A 5952316	99.9.14
		US-A 5604229	97.2.18
		US-A 5719176	98.2.17
		JP-T 6509845	94.11.2
		DE-E 69321823	98.12.3

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN00/00046

A. 主题的分类

Int.Cl⁶ C07C215/28, C07C213/00, C07C215/34, C07C233/22, C07C233/31, C07C231/08, C07C231/14

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

Int.Cl⁶ C07C

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	JP- A 10-147587, 1998 年 6 月 2 日, 全文	1 - 15
X	CN- A 1112786, 1995 年 11 月 29 日, 参见第 30 页第 3 行	11
X	CA: Chemical Substance Index, 第 122 卷, 1995, 参见第 67CS 页第 3 栏第 48 - 49 行和第 68CS 页第 2 栏第 102 - 103 行	12
X	EP- A ₁ 0627406, 1994 年 12 月 7 日, 参见实施例 228 和 234	14

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期
5.6 月 2000 (05.06.00)国际检索报告邮寄日期
30 6月 2000 (30.06.00)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

王静

电话号码: 86-10-62093897

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN00/00046

第I栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第1项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☐ 权利要求(编号):
因为它们涉及到不要求本国际检索单位检索的主题,即:
2. ☐ 权利要求(编号):
因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分,以至于不能进行任何有意义的国际检索。
具体地说:
3. ☐ 权利要求(编号):
因为它们是从属权利要求,并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第2项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明,即:

在该国际申请中,有三项要求保护的发明不满足专利合作条约实施细则第 13 条关于发明单一性的要求:第一项发明为权利要求 1;第二项发明为权利要求 11;第三项发明为权利要求 12。而另一项独立权利要求 14 与独立权利要求 1 之间满足专利合作条约实施细则第 13 条关于发明单一性的规定。

1. ☒ 由于申请人按时缴纳了所要求缴纳的全部附加检索费,本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求都进行检索,本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分所要求缴纳的附加检索费,本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说,是权利要求(编号):
4. ☐ 申请人未按时缴纳所要求的附加检索费。因此,本国际检索报告仅涉及权利要求中首先提到的发明:包含该发明的权利要求是(编号):

关于异议的说明: ☐ 申请人的异议书随附加检索费同时提交。
☐ 支付附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号

PCT/CN00/00046

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
JP 10-147587A	98.6.2	无	
CN 1112786 A	95.11.29	EP-A1 0662948	95.7.19
		JP-T 8501805	96.2.27
		DE-E 69413789	98.11.12
		WO-A1 9503271	95.2.2
EP 0627406A1	94.12.7	WO-A1 9408943	94.4.28
		US-A 5952316	99.9.14
		US-A 5604229	97.2.18
		US-A 5719176	98.2.17
		JP-T 6509845	94.11.2
		DE-E 69321823	98.12.3

PCT/ISA/210 表(同族专利附件)(1998年7月)